

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of
The original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

(54) HARD SHELL GELATIN CAPSULE

- (11) Kokai No. 52-151724 (43) 12.16.1977 (21) Appl. No. 51-66914
 (22) 6.7.1976
 (71) TAKEDA YAKUHIN KOGYO K.K.
 (72) YOSHIKAZU SAKAGAMI(1)
 (52) JPC: 30C53
 (51) Int. Cl². A61K9/48

PURPOSE: Colored, hard-shell gelatin capsules which are stable, cause no danger to human bodies, and have excellent color tone, characterized in containing powder of red iron oxide and titanium oxide uniformly dispersed therein.

CONSTITUTION: Colored, hard-shell gelatin capsules are prepared from a gelatin solution containing 0.01~5%, pref. 0.1~0.5%, of powder of red iron-oxide and 0.1~5%, pref. 0.5~3%, of titanium oxide evenly dispersed the rein. Finely pulverized red iron oxide containing 98% or more of iron trioxide is preferably used. The capsules obtained have an acceptable color tone from yellow to pink, red, and purple, and are stable to physical and chemical actions.

(Y)

P3

(54) DIAGNOSTIC REAGENT FOR NEOPLASM

- (11) Kokai No. 52-151725 (43) 12.16.1977 (21) Appl. No. 51-66071
 (22) 6.8.1976
 (71) EISAI K.K. (72) MASARU ISHII
 (52) JPC: 30D3;113E6
 (51) Int. Cl². A61K43/00, G01N33/16

PURPOSE: A diagnostic reagent for cancers by radio-immunoassay which is obtained by labelling, with a radioactive isotope, the neoplasm embryonic antigen (NEA), a specific antigen common to neoplasms, or its antibody.

CONSTITUTION: NEA obtained by extraction of cancer tissues, etc. or its antibody is labelled with a radioactive isotope to give the title reagent. In an example, the labelling can be effected with ¹²⁵I, ¹³¹I, etc. by the chloramine T method. NEA concentration in blood can be measured by the radio-immunoassay using this reagent, which permits cancer diagnosis with this value as an index.

(54) SERODIAGNOSTIC REAGENT AND METHOD OF PREPARING SAME

- (11) Kokai No. 52-151726 (43) 12.16.1977 (21) Appl. No. 51-68917
 (22) 6.11.1976
 (71) TAKEDA YAKUHIN KOGYO K.K. (72) SUSUMU IWASA
 (52) JPC: 30D3;113E6
 (51) Int. Cl². G01N33/16

PURPOSE: In a serodiagnostic reagent comprising sensitized hemocytes which undergo agglutination and antiagglutination reactions, the use of immobilized hemocytes of a chicken permits production of a reagent of long storage life free from non-specific agglutination.

CONSTITUTION: Hemocytes of a chicken immobilized, for example, by carbon monoxide, followed by formaline treatment and, if necessary, by tannic acid treatment, are sensitized by a serologically active substance such as antigens and antibodies, forming a serodiagnostic reagent. The preferred hemocytes are those of a non-fed chicken of 1-day age. The tannic acid treatment may be carried out, for instance, by adding an aq. solution of tannic acid in small proportions to a suspension of immobilized hemocytes, and the mixt. is allowed to stand at room temperature for 0.5~3 hours. Hemocytes with increased adsorptivity for serologically active substances can be obtained in this way. The sensitization is preferably conducted at 20~37°C and pH of 6.5~8.0.

⑨日本国特許庁
公開特許公報

⑩特許出願公開
昭52—151724

⑪Int. Cl.
A 61 K 9/48

識別記号

⑫日本分類
30 C 53

庁内整理番号
6617—44

⑬公開 昭和52年(1977)12月16日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 3 頁)

⑭硬質ゼラチンカプセル

⑯特 願 昭51—66914

⑰出 願 昭51(1976)6月7日

⑱発 明 者 坂上嘉一

奈良市千代ヶ丘3丁目4—3

⑲発 明 者 作間豊

高槻市川添1丁目13—9

⑳出 願 人 武田薬品工業株式会社

大阪市東区道修町2丁目27番地

㉑代 理 人 弁理士 松居祥二

明 細 書

1. 発明の名称

硬質ゼラチンカプセル

2. 特許請求の範囲

0.01～5重量%のベンガラおよび0.1～5重量%の酸化チタンを均一に分散させてなる着色された硬質ゼラチンカプセル

3. 発明の詳細な説明

本発明は安全性に優れ、かつ安定性の良い着色された硬質ゼラチンカプセルに関する。

従来、硬質ゼラチンカプセルには誤投与の防止、商品価値の向上、薬剤製造時における他剤の混入防止等の目的で着色が行なわれ、その着色剤としては合成タール系色素が汎用されてきた。しかしながら、合成タール系色素には人体への安全性に懸念を持たれるものが多く、人体投与を目的とするカプセル等への使用は好ましくない。タール系色素に代るものとして天然有機色素の利用も検討されているが、天然有機色素は一般にpH、光、熱などに対する安定性が悪いという欠点を有して

いる。

従つて、現在人体に対して安全で安定性に優れ、しかも視覚的に良好な色調を有する着色硬質ゼラチンカプセルを得ることは非常に困難な状況にある。

そこで本発明者らは上記問題に鑑み鋭意研究の結果、着色剤としてベンガラと酸化チタンを一定の濃度範囲で共用することにより良好な色調を呈するカプセルが得られることを見出し、さらに研究を重ねて本発明を完成した。

すなわち、本発明は0.01～5重量%のベンガラおよび0.1～5重量%の酸化チタンを均一に分散させてなる着色された硬質ゼラチンカプセルに関するものである。

上記のベンガラは三酸化鉄を主成分とするものであり、各種の市販品を適宜用いることができるが、なかでも三酸化鉄の含量が98%以上で微粒子のものが好ましい。ベンガラの使用量は最終製品の硬質ゼラチンカプセルにおけるベンガラの成分割合が0.01～5重量%、好ましくは0

0.05～3重量%、とりわけ好ましくは0.1～0.5重量%になるように添加する。

酸化チタンも一般の市販品を用いてよく、その使用量は最終製品のカプセルにおける成分割合が0.1～5重量%、好ましくは0.5～3重量%になるように添加する。

ベンガラおよび酸化チタンの添加は、これらの物質を硬質カプセル製造用のゼラチン溶液へ均一分散することによつて行われる。添加の順序等は特に限定されず、たとえばベンガラと酸化チタンの混合懸濁液を調製してからゼラチン溶液へ加える方法、酸化チタンをゼラチン溶液へ分散させてからベンガラを加える方法などがあげられる。ベンガラおよび酸化チタンをゼラチン溶液に均一分散させるためには自公知の種々の攪拌、分散方法および装置が適宜用いられる。この場合、ベンガラは酸化チタンとの共用により極めて良好、均一分散させることができ、しかも優れた色調を呈する。なお、上記の配合にあつては当該物質の他にカラノールなどの比較的安定な天然有機

色素などと組合せることも可能であり、また適当な安定化剤、分散剤、香料、甘味剤、可塑剤、保存剤などとの併用も勿論可能である。かくして色された硬質カプセル製造用のゼラチン溶液は従来公知のカプセル製造法により硬質ゼラチンカプセルに成型加工することができる。なお、本発明にいう硬質ゼラチンカプセルは第8改正日本薬局方において定義される硬カプセルと同様の意味を有するものとする。

かくして得られる本発明の硬質ゼラチンカプセルは通常、黄～ピンク～赤～紫色系統の視覚的に極めて良好な色調を呈し、しかもこの色調は物理的、化学的に非常に安定である。カプセルの色調は使用するベンガラの種類、グレード、添加量および酸化チタンとの配合割合等により適宜調節することが可能である。さらに本発明のカプセルは従来のタール系色素によつて着色されたものと比較して人体に対する安全性に優れており、医薬品、食品その他の広範囲の用途において極めて有用なものである。

実施例1

下記処方によりベンガラと酸化チタンをマイクロイダーを用いて水に分散し、粘度調節したゼラチン水溶液に攪拌しながら添加して均一分散させる。これを常法により硬質カプセルに自動成型する。

得られたカプセルはベンガラのグレードまたはベンガラと酸化チタンの添加量により種々の良好な色調を呈する。また、安定性は各試製品とも全く問題ない。

○処方

第1表

	酸化チタン (重量%)	ベンガラ (重量%)				
		0.01	0.05	0.1	0.2	0.5
ベンガラD	2					
	0.5	同上				
ベンガラM	2	同上				
	0.5	同上				

ベンガラ：森下ベンガラ製（以下同様）

酸化チタン：石原産業製（以下同様）

重量%は製品カプセル全量に対する割合（以下同様）

○安定性

第2表

	酸化チタン (重量%)	ベンガラ (重量%)	40℃ RH 71%	50℃	2.5kW キセノンランプ 10時間
			4週間	4週間	
ベンガラD	2	0.1	変化なし	変化なし	変化なし
	2	0.5	同上	同上	同上
	0.5	0.2	同上	同上	同上
ベンガラM	2	0.1	同上	同上	同上
	2	0.5	同上	同上	同上
	0.5	0.2	同上	同上	同上

RH：相対湿度

実施例2

ベンガラのグレードを2種混合し、下記の処方で実施例1と同様にカプセルを調製した。

得られたカプセルの色調は良好で安定性にも問題はない。

○ 処 方

第 3 表

ベンガラ H (重量%)	ベンガラ M (重量%)	酸化チタン (重量%)
0.1	0.3	0.5

○ 安定性

第 4 表

40℃, RH 71% 4週間	50℃ 4週間	25℃キセノンランプ 10時間
変化なし	変化なし	変化なし

実施例 3

10倍に希釈したカラメル溶液をゼラチン溶液に加えた後ベンガラ-酸化チタン分散液を添加し、常法により硬質カプセルに成型する。

得られたカプセルは良好な色調を呈し、安定性はカラメルの量に関係なく優れている。

○ 処 方

第 5 表

	ベンガラ M (重量%)	カラメル (重量%)	酸化チタン (重量%)
①	0.5	0.5	2
②	0.2	1.0	3

○ 安定性

第 6 表

	40℃, RH 71% 4週間	50℃ 4週間	25℃キセノンランプ 10時間
①	変化なし	変化なし	変化なし
②	同上	同上	同上

代理人 弁理士 松 岡 祥 二